DIE ABHÄNGIGKEIT DES PUBERTÄTSWACHSTUMSSCHUBES BEI KNABEN VOM PLASMA-TESTOSTERONSPIEGEL

Antonius Hengge

1979

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. K. Betke

DIE ABHÄNGIGKEIT DES PUBERTÄTSWACHSTUMSSCHUBES BEI KNABEN VOM PLASMA-TESTOSTERONSPIEGEL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Antonius Hengge

aus

Wertach

Jahr 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. D. Knorr
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. Betke
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinem Sohn Andreas gewidmet

Inhalt:

Einleitung Seite 4

Pubertätswachstumsschub und Bestimmung des Testosterons im Plasma 5

I. Pubertät als Entwicklungsperiode 5

II. Pubertätswachstumsschub 10

a) Betrachtung des Pubertätswachstumsschubes im gesamten Wachstumsverlauf 10

b) Bedeutung des Knochenalters bei der Beurteilung des Pubertätswachstumsschubes 12

III. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung 13

IV. Endokrinologie des Pubertätswachstumsschubes unter besonderer Berücksichtigung der gesteigerten Testosteronproduktion 16

a) Zur Physiologie des Testosterons 16

b) Regulation des Pubertätsbeginns 18

c) Verlauf des Harn- und Plasma-Testosteronspiegels während der Pubertät 20

d) Normale Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Plasma-Testosteronspiegel 24

V. Bestimmung des Testosterons im Plasma 27

Eigene Untersuchungen: Seite 32

Abhängigkeit der pubertären Wachstumsgeschwindigkeit vom Plasma-Testosteronspiegel, dargestellt an 12 ausgewählten Fällen in Längsschnittuntersuchungen

Zum Aussagewert von Längsschnitten 32

Zur Methodik 32

Patienten

a) Auswahlverfahren 33

b) Graphische Darstellung, klinische Daten 34

Diskussion 50

Zusammenfassung 54

Literaturverzeichnis 55

Fragestellung:

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, in Längsschnittuntersuchungen die Korrelation des Plasma-Testosteronspiegels mit der Wachstumsgeschwindigkeit bei Knaben während der Pubertät (Pubertätswachstumsschub) zu untersuchen. Dabei soll die Frage beantwortet werden, bei welchem Plasma-Testosteronspiegel der Pubertätswachstumsschub einsetzt und wo er endet. Knaben mit verspätet einsetzender Pubertät (konstitutioneller Entwicklungsverzögerung) finden dabei besondere Beachtung, da bei diesen Kindern die Untersuchungen am regelmäßigsten durchgeführt werden konnten.

Einleitung

Zweifellos unterliegt die Einleitung und der Ablauf der Pubertät den Einflüssen hormoneller Steuerung. Dabei scheinen alle endokrinen Drüsen morphologischen Veränderungen unterworfen, die sowohl quantitativ als in einigen Fällen auch qualitativ von Bedeutung sind. Die graphische Darstellung der Gewichte des Hypophysenvorderlappens (vor allem bei Mädchen) beispielsweise läßt offenbar so etwas wie einen puberalen Wachstumsschub erkennen (1). Aber auch bei anderen inkretorischen Organen (Nebenniere, Schilddrüse) läßt sich während der Pubertät eine besonders starke Entwicklung feststellen.

Betrachtet man jedoch den Blutspiegel, bzw. die Ausscheidung der verschiedenen Hormone vor und nach Eintritt in die Pubertät, so stellt der rasche und starke Anstieg der Sexualhormone wohl das bedeutendste Ereignis dar, wie auch die körperlichen Veränderungen während der Pubertät eine unmittelbare Folge der Einwirkung dieser Sexualhormone sind. Zwar sind mit empfindlichen Methoden auch während der Kindheit Androgene und Östrogene in geringen Konzentrationen im Blut nachweisbar, doch ist es wahrscheinlich, daß erst eine gewisse Konzentrationsschwelle überschritten werden muß, ehe proliferative Effekte am Endorgan einsetzen. Möglich ist es auch, daß zusätzlich am Endorgan selbst Veränderungen der Reaktionslage im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit auf die im Blut kreisenden Hormone eintreten (1, 2).

Pubertätswachstumsschub und Bestimmung des Testosterons im Plasma

I. Pubertät als Entwicklungsperiode

Als Pubertätsperiode läßt sich diejenige Entwicklungsphase bezeichnen, in der sich die sekundären Geschlechtsmerkmale ausbilden und die Gonaden ihre inkretorische und sekretorische Reifung erreichen. Sie beginnt mit dem Auftreten des ersten sekundären Geschlechtsmerkals und endet mit dem Erreichen der Fertilität kurz vor Abschluß des Körperwachstums. Gelegentlich wird nur der erste Abschnitt, nämlich die Entwicklung bis zur Menarche und beim Knaben ein ungefähr gleicher Zeitabschnitt als Pubertät bezeichnet und der anschließende Entwicklungsabschnitt als Adoleszenz definiert. Meistens - und so soll auch hier verfahren werden - wird aber heute zwischen Adoleszenz und Pubertät nicht mehr unterschieden (3, 4). Die Dauer dieser so definierten Pubertätsperiode kann im allgemeinen mit etwa 5 Jahren angegeben werden, wobei jedoch starke individuelle Unterschiede sowohl was den Zeitpunkt des Eintritts in die Pubertät (siehe unten) als auch die Zeitspanne betrifft, möglich sind. Die Gesamtdauer wird beim weiblichen Geschlecht im Durchschnitt etwas kürzer angegeben als bei Knaben (5).

Bei dem Bemühen, den Zeitraum der Pubertät in mehrere Abschnitte zu unterteilen, hat sich eine 5-Stadien-Einteilung nach Tanner (5) für den klinischen Gebrauch bewährt, die

sich einerseits auf die Brustentwicklung, andererseits auf die Beurteilung der Entwicklung des äußeren Genitale und der Schambehaarung stützt.

Nach W. Hordijk (6) ließe sich, wollte man die Begriffe Pubertät und Adoleszenz als unterschiedliche Entwicklungsabschnitte betrachten, die Stadieneinteilung von Tanner auf einen Nenner bringen und ungeachtet, ob es sich um Brust-, Genital - oder Schamhaarentwicklung handelt, von

P 1 = Präpubertät

P 2 = beginnende Pubertät

P 3 = fortgeschrittene Pubertät

P 4 = beginnende Adoleszenz

P 5 = fortgeschrittene Adoleszenz sprechen.

Das stark vereinfachte Schema stößt jedoch auf die Schwierigkeit, daß bei vielen Individuen die Entwicklung der einzelnen Geschlechtsmerkmale unterschiedlich verläuft.

Zum Schluß der allgemeinen Betrachtung soll noch vergleichend auf die zeitlichen und endokrinologischen Unterschiede des Pubertätsablaufes kurz eingegangen werden:
Was die zeitlichen Unterschiede anbelangt, so sind sich die Autoren darin einig, daß ganz allgemein der Eintritt in die Pubertät bei Mädchen mit durchschnittlich 11 Jahren ziemlich genau 2 Jahre vor dem Pubertätseintritt der Knaben erfolgt (3, 5). Auch ist, wie bereits oben bemerkt, die Gesamtdauer der Pubertät bei Mädchen etwas kürzer. Verschiedene Autoren sehen darin eine mögliche Ursache für die geringere

Endgröße beim weiblichen Geschlecht, während andere den ansteigenden Testosteronspiegel beim Knaben für die Tatsache verantwortlich machen (7, 8, 9). Einen guten Vergleich zwischen beiden Geschlechtern, bezüglich der Pubertätsentwicklung lassen auch die folgenden tabellarischen Übersichten nach Prader zu:

Zeittafel der Pubertätsentwicklung (nach Prader)

a) beim Knaben:

Alter (Jahre)	Körperliche Merkmale
vor 8	infantile Verhältnisse
10 - 12	Testes beginnen zu wachsen
12 - 13	erste Pubes = Pubarche (P 2) beginnende Vergrößerung des Penis Zunahme des Längenwachstums
13 - 14	starkes Wachstum von Testes und Penis Pubesstadium 3 leichte Brustdrüsenschwellung erstes Daumensesambein
14	stärkstes Längenwachstum
14 - 15	beginnende Behaarung der Oberlippe Pubesstadium 4 Axillarbehaarung stärkere Brustdrüsenschwellung
15 - 16	Stimmbruch Pubesstadium 5 Hoden und Penis erwachsen, reife Spermien Rückgang der Brustdrüsenschwellung
17 - 19	Zunahme der Gesichts- und Körperbehaarung Pubesstadium 6 männliche Stirn-Haar-Grenze Epiphysenschluß und Wachstumsstillstand

b) beim Mädchen

Alter (Jahre)	Körperliche Merkmale
vor 8	infantile Verhältnisse
10 - 11	Brustknospen = Thelarche (B 2) Zunahme des Längenwachstums Reifung der Vaginalschleimhaut
11	erste Pubes = Pubarche (P 2) erstes Daumensesambein
11 - 12	starkes Wachstum der äußeren und inneren Genitale
12 - 13	Pubes- und Bruststadium 3 stärkstes Längenwachstum
13	Menarche, unregelmäßige anovulatorische Menses Axillarbehaarung Pubes- und Bruststadium 4
14 - 15	regelmäßige ovulatorische Menses Möglichkeit einer Gravidität Pubes- und Bruststadium 5
16 - 17	Epiphysenschluß und Wachstumsstillstand

Die Unterschiede in der Endokrinologie der Pubertät zwischen Knaben und Mädchen sind praktisch durch die unterschiedliche Organausstattung und damit die verschiedenen Hormonproduktionsstätten der wichtigsten weiblichen, bzw. männlichen Geschlechtshormone bedingt: die Ovarien als wichtigste Produktionsstätte für die Östrogene, bzw. die Testes für das wichtigste Androgen, das Testosteron. Zwar können sowohl beim Mann Östrogene, als auch bei der Frau Androgene nachgewiesen

werden, das Verhältnis der sezernierten Substanzen ändert sich jedoch während der Pubertät sehr stark zugunsten der Androgene beim Mann, bzw. der Östrogene bei der Frau. Diese Veränderungen werden besonders deutlich , wenn man das Verhältnis der Östrogensekretion zur Testosteronsekretion graphisch darstellt. Dazu schien die folgende Abbildung nach Gupta und Mitarbeiter (10) besonders geeignet.

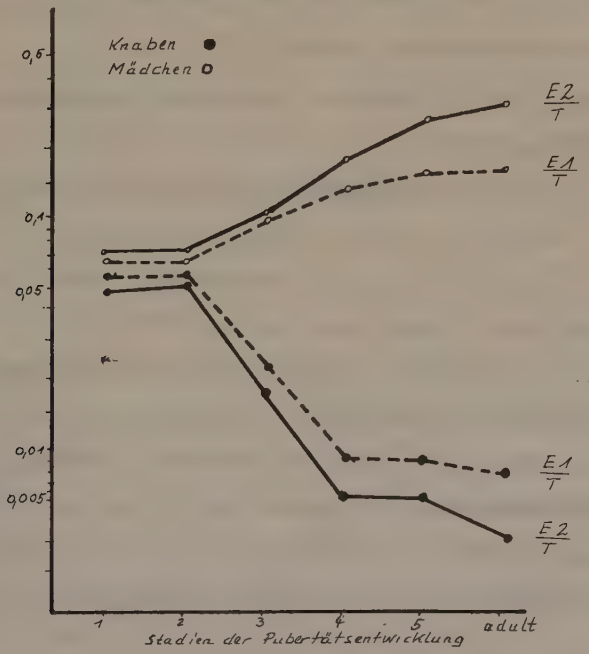


Abb. 1: $\frac{\text{Östrogen}}{\text{Testosteron}}$ - Verhältnis während der Pubertätsentwicklung (E 1 = Östron, E 2 = Östradiol, T = Testosteron), nach D. Gupta und Mitarbeitern, 1975

Das Verhältnis zwischen der Sekretion von Östradiol, bzw. Östron zu Testosteron wird hier in Beziehung gesetzt zu den entsprechenden Stadien der Pubertätsentwicklung. Dabei zeigt

sich, daß sich dieses Verhältnis bis zum Stadium 2 zwischen beiden Geschlechtern kaum ändert, jedoch bereits vor Erreichen des Stadiums 3 sinkt es bei den Knaben stark ab, während es bei den Mädchen deutlich ansteigt.

II. Pubertätswachstumsschub

Der Pubertätswachstumsschub und die zum Epiphysenschluß und somit zum Wachstumsstillstand führende Knochenreifung gehören zu den Hauptmerkmalen der Pubertät (3).

a) Betrachtung des Pubertätswachstumsschubes im gesamten Wachstumsverlauf:

Betrachtet man den gesamten Verlauf des Längenwachstums eines sich normal entwickelnden Knaben von der Geburt bis zum Alter von etwa 18 Jahren, so lassen sich 3 Phasen deutlich unterscheiden: In den ersten beiden Lebensjahren ist die Zunahme der Körpergröße absolut und relativ am stärksten (siehe nachfolgende Abbildung). Es folgt dann ab etwa dem 3. Lebensjahr eine relativ langsame Zunahme der Körperlänge. Die Wachstumsgeschwindigkeit (ausgedrückt in cm/Jahr) nimmt dabei kontinuierlich ab und erreicht mit durchschnittlich 4,93 cm/Jahr bei Knaben im Alter von 11 3/4 Jahren den niedrigsten Stand (11). Abweichungen, besonders im Sinne einer Hinauszögerung dieses Zeitpunktes, sind recht häufig - siehe auch Abschnitt über konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

Ein deutlicher Wiederanstieg der Wachstumsgeschwindigkeit läßt sich bei Knaben dann durchschnittlich wieder mit 13

Jahren ausmachen, wobei die Geschwindigkeitsspitze mit ca. 14 Jahren und 9,3 cm/Jahr erreicht wird (5, 11). Danach folgt wiederum ein rascher Abfall der Geschwindigkeit, wobei im Normalfall nach dem 18. Lebensjahr kaum noch eine nennenswerte Längenzunahme zu verzeichnen ist. Dieser Wachstumsabschnitt wird als Pubertätsschub des Längenwachstums, bzw. als Pubertätswachstumsschub bezeichnet. Er umfaßt in seinem wesentlichen Abschnitt etwa eine Zeitspanne von 2 - 3 Jahren, wobei das gesunde Individuum im Durchschnitt ca. 20 cm an Körperlänge zunimmt. In der Gesamtbetrachtung stellt der Pubertätswachstumsschub nach der postnatalen Wachstumsperiode somit den bedeutendsten Wachstumsabschnitt dar.

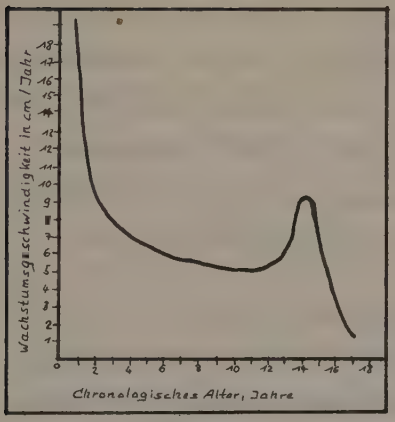


Abb. 2: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) bei mittlerem Wachstumsverlauf (nach Tanner et al., 1966)

b) Bedeutung des Knochenalters bei der Beurteilung des Pubertätswachstumsschubes:

Bei der Suche nach Möglichkeiten zur Bestimmung des Knochenalters galt es vor allem, Methoden zu finden, die auch klinisch praktikabel sind. Hier bieten sich bis heute einmal die Bestimmung mit Hilfe des Atlasses von Greulich und Pyle (1959) an, zum anderen die Festlegung des "sceletal maturity score" nach Tanner, Whitehouse und Healy (1962). Bei der ersten Methode handelt es sich um einen Vergleich von Röntgenaufnahmen, und zwar werden vor allem Aufnahmen der Phalangen, der Handwurzel und der distalen Radius- u. Ulnaanteile der linken Hand benutzt und mit den Standardaufnahmen normal entwickelter Jungen und Mädchen aus dem erwähnten Atlas verglichen, in der Annahme, daß die Ossifikation der Hand annähernd repräsentativ ist für den ganzen Körper (12, 13). Die Tabellen von Bayley und Pinneau zur Voraussage der Erwachsenengröße sind auf diesem Atlas aufgebaut. Bei der zweiten Methode, der Festlegung des "sceletal maturity score", auch "maturity indicators" genannt, handelt es sich um ein Punktesystem, bei dem diejenigen Formveränderungen am Skelett berücksichtigt werden, die als Reifeprozesse gedeutet werden können.

Die Bedeutung des Knochenalters liegt nun darin, daß es als Maßstab für das biologische Alter des Individuums herangezogen werden kann (12). Es ergibt sich damit beispielsweise eine wesentlich bessere Korrelation zwischen dem Knochenalter und dem Längenalter, als zwischen dem Knochenalter

und dem chronologischen Alter. Auch der Anstieg der Sexualhormone vor und während der Pubertät entspricht sehr viel besser dem Anstieg des Knochenalters, als dem des chronologischen Alters. Damit wird klar, daß bei der Beurteilung des Pubertätswachstumsschubes der Stand des Knochenalters die entscheidende Rolle spielt.

III. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Bei dem für die Arbeit verfügbaren Patientengut handelt es sich vorwiegend um Knaben mit verspätet einsetzender Pubertät. Da in der Mehrzahl dieser Fälle eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung diagnostiziert wurde, soll diese Erscheinung auch bei der Literaturbearbeitung berücksichtigt werden.

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns zu immer jüngeren Altersklassen hin verschoben. Für diese Vorverschiebung des Pubertätseintritts wurde der Begriff Akzeleration geprägt. Die Geschwindigkeit dieser Vorverschiebung ist nicht genau bekannt (frühere statistische Angaben umfassen meist nur bestimmte soziale Schichten); für die vergangenen 30 - 40 Jahre kann man jedoch etwa 1 Jahr annehmen (14). Dieser vorgeschobene Pubertätseintritt ist natürlich auch bei der Definition der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung zu berücksichtigen, zumal es sich hier nicht um eine Krankheit im eigentlichen Sinne handelt, sondern lediglich um eine mehr oder minder große Abweichung von statistisch ermittelten Normwerten. Im allgemeinen spricht

man bei Knaben dann von konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, wenn die Pubertät jenseits des vollendeten 15. Lebensjahres einsetzt. Im Durchschnitt wurde dabei in unseren Kollektiven eine Retardierung aller Parameter um ca. 3 Jahre ermittelt (15).

Unter den mit Pubertas tarda einhergehenden Störungen nimmt die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung der Häufigkeit nach den ersten Platz ein (16).

Wie schon in obigen Abschnitten erwähnt, korreliert die pubertäre Entwicklung eng mit der Skelettreifung. Bei den Untersuchungsmethoden bei Verdacht auch konstitutionelle Entwicklungsverzögerung steht deshalb die röntgenologische Beurteilung im Vordergrund. Daneben ist die Familienanamnese von Bedeutung, da eine familiäre Disposition nachgewiesen werden konnte (15, 17). Als Ursache für die Retardierung des Längenwachstums und der Knochenreifung vermutet Bierich eine verminderte Ansprechbarkeit des Skeletts gegenüber Hormonen, die das Wachstum fördern (15). Seckel nimmt skelettretardierende, bzw. skelettreifende Faktoren an (18).

Symptomatik:

Die auffälligste Erscheinung ist das retardierte Wachstum im Vergleich mit Gleichaltrigen. Dieses Phänomen ist in der Regel auch der Grund für die Vorstellung beim Arzt. Daneben ist die sexuelle Entwicklung verzögert. Diesen Symptomen liegt ein infantiler endokrinologischer Befund zugrunde.

Es muß jedoch nochmals betont werden, daß es sich nicht um einen endokrinologisch-pathologischen Befund handelt - im Gegensatz zu zahlreichen anderen Befunden, wie beispielsweise bei renalem Minderwuchs oder hypoxämischem Minderwuchs. Lediglich der Eintritt in die Pubertät ist verspätet; nach erfolgtem Pubertätseintritt nimmt der Ablauf der Reifung jedoch seinen normalen Gang. Bierich spricht von "harmonisch verzögerter Entwicklung".

Zur Therapie (19, 20):
Da der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ein zu niedriger Spiegel an Geschlechtshormonen zugrunde liegt, würde sich eine Hormonbehandlung förmlich anbieten. Verschiedene Untersuchungen (15, 21) sprechen jedoch für eine gute Prognose auch ohne therapeutischen Eingriff; die betroffenen Kinder wachsen zwar verlangsamt, schließlich aber doch zu normaler Größe heran. Auch sexuell gelangen sie vollständig zur Reifung. Vom somatischen Standpunkt aus ergibt sich also keine Notwendigkeit, therapeutisch einzugreifen. Zudem sind die eventuellen Nachteile einer Hormonbehandlung zu berücksichtigen; hier ist vor allem die beschleunigte Skelettreifung und der damit verbundene verfrühte Epiphysenschluß zu nennen. Ein vorzeitiges Wachstumsende und eine geringere Endgröße sind die Folge. Eine Behandlung kann jedoch trotzdem indiziert sein, und zwar aus psychologischen Gründen (17). Vielfach kommt dann das Testosteron in seiner Depotform zur Anwendung (Bierich (15) empfiehlt

250 mg Depottestosteron pro Monat). Ein besonderer Vorteil dieses stark sexuell wirksamen Hormonpräparates liegt bei der Behandlung von Knaben in der ausgeprägten Virilisierung des Organismus, da die verzögerte Reifung im Vergleich mit den Altersgenossen die Hauptursache der Probleme darstellt. Eine Hormonbehandlung vor Erreichen des 14. Lebensjahres (bei Knaben) wird jedoch im allgemeinen abgelehnt.

IV. Endokrinologie des Pubertätswachstumsschubes unter besonderer Berücksichtigung der gesteigerten Testosteronproduktion

a) Zur Physiologie des Testosterons:

Testosteron entfaltet einen wesentlichen Teil seiner Wirkung am Endorgan nach einer weiteren Umformung (22). Durch das Enzym 5 α-Reduktase wird das Hormon intrazellulär in 5 α-Dehydrotestosteron umgewandelt. Diese Verbindung wird dann an einen speziellen Hormonrezeptor gebunden und zum Zellkern, dem eigentlichen "Wirkungsort" der Androgene, transportiert.

Die Gesamtwirkungen des Testosterons zeigen sich in der Entwicklung vom Knaben zum Mann. Beim Versuch, diese Gesamtwirkungen zu differenzieren, kann die Wirkung auf das Genitale genannt werden. Wachstum und Funktion von Penis, Epididymis, Samenblasen, Prostata, der Cowperschen und Littre'schen Drüsen, Wachstum und Pigmentation des Skrotums sind vom Testosteron abhängig. Sodann wäre die Wirkung auf die

sekundären Geschlechtsmerkmale herauszustellen. Hier nimmt unter dem Einfluß des Testosteron die Haut an Dicke, Durchblutung und Pigmentbildungsvermögen zu. Vor allem aber sind die Hautanhangsgebilde betroffen (typische rhomboide männliche Schambehaarung, Bartwuchs). Weiterhin sind die Veränderungen am Larynx und als deren Folge der Stimmbruch zu nennen. Besonders hervorzuheben sind schließlich die Testosteronwirkungen auf das Skelettsystem: das Knochenwachstum und vor allem die Knochenreifung werden beschleunigt; es resultiert daraus der puberale Wachstumsschub. Aber auch die Ausbildung der typisch männlichen Statur (Schultern werden breiter, Becken wird enger und höher) ist direkt auf die erhönte Androgenprokution und damit in erster Linie auf die ansteigende Testosteronsekretion zurückzuführen. Abschließend seien noch die Stoffwechselwirkungen genannt. Testosteron fördert die Eiweißsynthese und hat damit einen anabolen Effekt. Nachweisen läßt sich diese Wirkung durch Bilanzen für Stickstoff, Elektrolyte, Phosphate und Schwefel, welche unter Testosteroneinfluß vermehrt retiniert werden. Es resultiert daraus eine Gewichtszunahme praktisch aller Organe, besonders der akzessorischen Sexualorgane. Sehr auffällig ist auch die Zunahme der Muskelmasse (1).

b) Regulation des Pubertätsbeginns

Die genauen Vorgänge, welche den Zeitpunkt des Pubertätsbeginns bestimmen, konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden. Klinische Erfahrungen mit Patienten mit sexueller Frühreife zeigten, daß jede einzelne Komponente im hormonellen Mechanismus der Sexualentwicklung (Hypothalamus, Hypophyse, Gonaden und periphere Organe) in der Lage ist, die Reifung lange vor dem normalen Zeitpunkt einzuleiten (23). Soviel scheint jedoch festzustehen, daß der Eintritt in die Pubertät nicht ein plötzliches Erwachen eines zuvor ruhenden Systems darstellt. Vielmehr handelt es sich um die stufenweise ansteigende Funktion eines Systems, das seit der In-utero-Phase fortgesetzte Aktivität zeigte (23).

Die Vorgänge, welche im direkten Zusammenhang mit der Endokrinologie der Pubertät und damit des Pubertätswachstumsschubes stehen, spielen sich auf 5 Ebenen ab (24): Die Angriffspunkte der Sexualhormone sind zunächst die inneren und äußeren Genitalorgane; sodann - und dies ist in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben - das Skelettsystem; weiterhin Organe wie Skelettmuskeln und Haut (siehe dazu auch Seite 16 "Zur Physiologie des Testosterons"). Die Produktionsorte sind die Keimdrüsen (Ebene IV). Die nächsthöhere Ebene ist die Adenohyophyse, welche die Gonadotropine sezerniert; darübergeschaltet ist die hypophysiotrope Area, in deren Bereich die Releasing Factors (Gn-RH, bzw. LH-RH) synthetisiert werden. Die oberste Ebene bildet

schließlich das sogenannte "Release Regulating System". Hier werden exogene, über die Hirnrinde einfließende Stimuli, hemmende Impulse aus dem negativen Feedback der Sexualhormone und wahrscheinlich drosselnde Impulse aus dem epithalamischen Gebiet der Zirbeldrüse integriert und auf neuralem Weg der hypophysiotropen Area zugeleitet.

Zusammenfassend bedeutet also der primäre Vorgang der Pubertätsendokrinologie die Umstellung der hypothalamischen Regulation im Sinne einer Herabsetzung der Empfindlichkeit des zentralen Regelmechanismus gegenüber den zirkulierenden Sexualhormonen. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Produktion dieser Hormone (25).

Während man beim weiblichen Geschlecht die Bedeutung der Östrogene für den Pubertätswachstumsschub nicht genau kennt (23) weiß man, daß beim Knaben die Androgene einen direkten Einfluß auf die Skelettreifung ausüben. Es handelt sich dabei um eine Beschleunigung des Epiphysenschlusses. Die Androgene besitzen zwar den stärksten wachstumsfördernden Effekt; die Beschleunigung der Knochenreifung steht bei diesen Hormonen aber noch mehr im Vordergrund. Ganz im Gegensatz zum Wachstumshormon, bei dem der wachstumsfördernde Effekt als Hauptwirkung genannt werden kann.
Währen der Pubertät bei Knaben kommt es zwar neben dem rapiden Anstieg der Androgenproduktion auch zu einer signifikanten Erhöhung des Wachstumshormonspiegels (offensichtlich induziert durch den Testosteronspiegelanstieg) (26),

es resultiert jedoch letztlich neben der Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit vor allem die Beschleunigung der Knochenreifung und damit des Epiphysenschlusses. Dies führt schließlich zur Beendigung des Wachstums, da nach Schluß der Epiphysen die wachstumsfördernden Effekte ausgeschaltet werden. Verschiedene Autoren deuten im Übrigen darauf hin, daß der wachstumsfördernde Effekt der Androgene an die Anwesenheit von Wachstumshormon gebunden ist (27, 28). Weiterhin ist eine ausreichende Produktion der Schilddrüse für das Pubertätswachstum von größter Bedeutung. Nur bei einer geordneten Schilddrüsenfunktion können die dem Wachstum zugrunde liegenden anabolen Stoffwechselvorgänge normal ablaufen (29).
Nachdem nun versucht wurde, einen Überblick über die endokrinologischen Ereignisse zu geben, welche als Voraussetzung für den Pubertätswachstumsschub anzusehen sind, soll im folgenden konkret auf die veränderte Testosteronproduktion und deren Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit eingegangen werden.

c) Verlauf des Harn- und Plasma-Testosteronspiegels
während der Pubertät

Die Erhöhung der Androgenproduktion zeigt sich sowohl durch eine vermehrte Ausscheidung als auch durch einen Anstieg des Plasmahormonspiegels, wobei der gesteigerten Sekretion des Testosterons als wichtigstem Androgen die größte Bedeutung zukommt.

Nach D. Knorr (30) steigen dabei die Mittelwerte der Testo-

steronausscheidung vom Säuglingsalter bis zum 11. Lebensjahr kontinuierlich flach an. Bereits im 12. Lebensjahr wendet sich jedoch die Mittelwertskurve steil nach oben und erreicht im Durchschnitt mit 19 Jahren mature Werte. Dabei besteht klinisch unter physiologischen Bedingungen eine weitgehende Korrelation zwischen Reifungsstatus und Testosteronausscheidung. (Unter pathologischen Bedingungen besteht diese Korrelation nicht immer. So wurden bei Knaben mit verzögerter Pubertät bei einem Reifestatus II u. III - Tanner - mit 16 Jahren noch Testosteronwerte des Reifestatus I, d. h. absolut kindliche Werte, gefunden. Man nimmt hier an, daß es durch die Bildung adrenaler Androgene zur teilweisen Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale kam.)

Betrachtet man die einzelnen Abschnitte einer von D.Knorr bereits 1966 erstellten Testosteronausscheidungskurve (30), so läßt sich der Bereich bis zum 8. Lebensjahr als präpuberale Periode bezeichnen, während sich die mittlere Testosteronausscheidung der Gruppe 9. und 10. Lebensjahr bereits deutlich von der präpuberalen Gruppe unterscheidet. Ab der Altersgruppe 11. und 12. Lebensjahr weist die Kurve dann, wie schon erwähnt, steil nach oben und auch bei der Gruppe 18. Lebensjahr ist der Anstieg noch nicht beendet.

In einer weiteren Arbeit über die Ausscheidungsraten von Testosteron stellten D. Gupta und B. Hilary (31) den Zusammenhang mit der Skelettreifung in den Vordergrund. Dabei ergab sich, daß die Exkretion von Testosteron weniger mit

dem chronologischen Alter, als mit dem Knochenalter korreliert. (Siehe auch Seite 12 "Bedeutung des Knochenalters bei der Beurteilung des Pubertätswachstumsschubes")

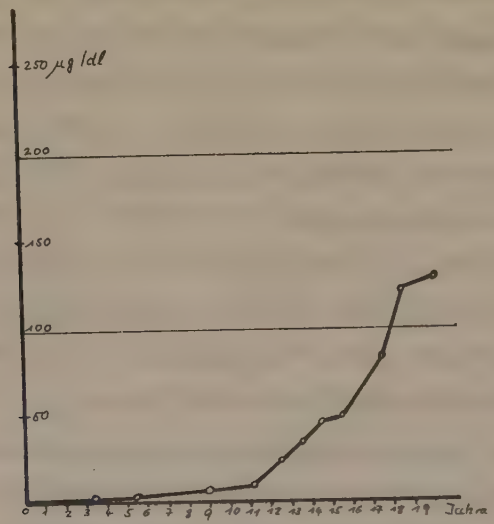


Abb. 3: Mittelwerte der Testosteronausscheidung im Urin in Abhängigkeit vom Lebensalter von insgesamt 204 männlichen gesunden Probanden (nach D. Knorr, 1966)

Die andere Möglichkeit, eine erhöhte Testosteronproduktion bei Eintritt in die Pubertät nachzuweisen, besteht darin, daß man die Blutkonzentration der entsprechenden Hormone bestimmt. An dieser Stelle sind die Veröffentlichungen von P.C. Sizonenko und Mitarbeitern (32, 33), sowie die Arbeiten von

J.S.D. Winter und C. Faiman (34) zu erwähnen. Aber auch Autoren wie G.P. August (35), S.D. Frasier (36), D.Gupta (10), D. Knorr (37), und R.G. Wieland (38) diskutierten eingehend die Androgen-Hormonspiegel während der Pubertät und deren Korrelation mit den entsprechenden Reifungsstadien.

Sizonenko und Mitarbeiter stellten die Veränderungen der Androgenproduktion während der Pubertät, bezogen auf das entsprechende Lebensalter, in den Vordergrund (32). Winter und Faiman dagegen versuchten, die Stadien der Pubertät mit der veränderten Hormonsekretion in Einklang zu bringen. Mit dieser Aufgabe befaßten sich auch Gupta und Mitarbeiter (36). Folgende Graphik aus dieser Arbeit zeigt deutlich den Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Plasma-Testosteronspiegels und den entsprechenden Pubertätsstadien.

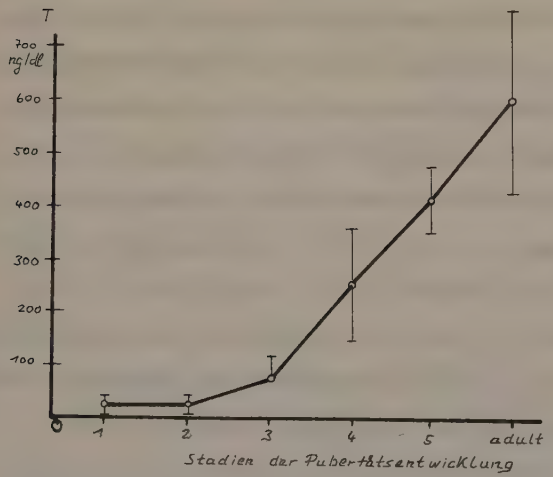


Abb. 4 : Stadien der Pubertätsentwicklung bei Knaben, bezogen auf den jeweiligen Plasma-Testosteronspiegel (nach D. Gupta, A. Attanasio und S. Raaf, 1975)

d) Normale Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Plasma-Testosteronspiegel

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Abhängigkeit des Pubertätswachstumsschubes von einem steigenden Plasma-Testosteronspiegel darzustellen. Obwohl dies anhand von Longitudinalstudien im zweiten Teil der Arbeit bei mehreren Einzelfällen durchgeführt wird, soll an dieser Stelle zunächst der mittlere Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeitskurve, sowie des Plasma-Testosteronspiegels aufgezeigt werden. In der Literatur sind bisher nur individuelle Wachstums- und Testosteronkurven korreliert worden. Um daher die Abhängigkeit einer mittleren Wachstumsgeschwindigkeitskurve vom mittleren Testosteronspiegelanstieg darzustellen, bietet sich zunächst eine Kombination von Graphiken an, wie sie einerseits für die Wachstumsgeschwindigkeit von Tanner und Whitehouse (39) und andererseits von Sizonenko und Mitarbeitern (32) für den Testosteronspiegel veröffentlicht wurden. Beide Autorengruppen erstellten die Abbildungen ebenfalls nach Longitudinalstudien (Tanner: "Longitudinal standards for height velocity, boys", Sizonenko: " Mean values for plasma levels of testosterone for chronological age, in normal boys, as calculated by the mixed longitudinal data method"). Der Vorteil liegt in einer Erhöhung des Aussagewerte gegenüber Querschnittsuntersuchungen (siehe dazu auch Seite 32 "Zum Aussagewert von Längsschnitten"). Bei der Arbeit von Tanner und Whitehouse erstreckt sich die Wachstumsgeschwindigkeitskurve über den gesamten Bereich von der Geburt bis zum 17. Lebensjahr; dagegen umfaßt die Graphik

von Sizonenko lediglich den Zeitraum vom 8. bis zum 14. Lebensjahr. Um zu zeigen, wie sich der Anstieg des Testosteronspiegels auch über diesen Zeitraum hinaus fortsetzt, wurden auch Kurven aus Querschnittsuntersuchungen (33, 34, 38) in die Abbildung 5 aufgenommen. (Solche Querschnittsuntersuchungen umfassen in der Regel einen größeren Zeitraum). Die Gegenüberstellung der verschiedenen Testosteronkurven liefert aber gleichzeitig auch ein Beispiel für die Problematik, Werte unterschiedlicher Kollektive miteinander zu kombinieren. Im vorliegenden Fall kommt es dadurch - bedingt durch den zeitlich unterschiedlichen Pubertätseintritt - zu Verschiebungen auf der Zeitachse. So läßt sich zwar der Verlauf der Kurven gut vergleichen, es ist jedoch kaum möglich, die Spitze des Pubertätswachstumsschubes bei einem bestimmten Plasma-Testosteronbereich einzuordnen. Eine Aussage zu dieser Frage ist daher nur im Vergleich mit solchen Untersuchungen möglich, bei denen sowohl die Längenmessungen, als auch die Testosteronbestimmungen beim gleichen Individuum (bzw. bei der gleichen Gruppe) durchgeführt wurden. Dazu sei auf die eigenen Untersuchungen im zweiten Teil der Arbeit verwiesen, bei denen dies zutrifft.

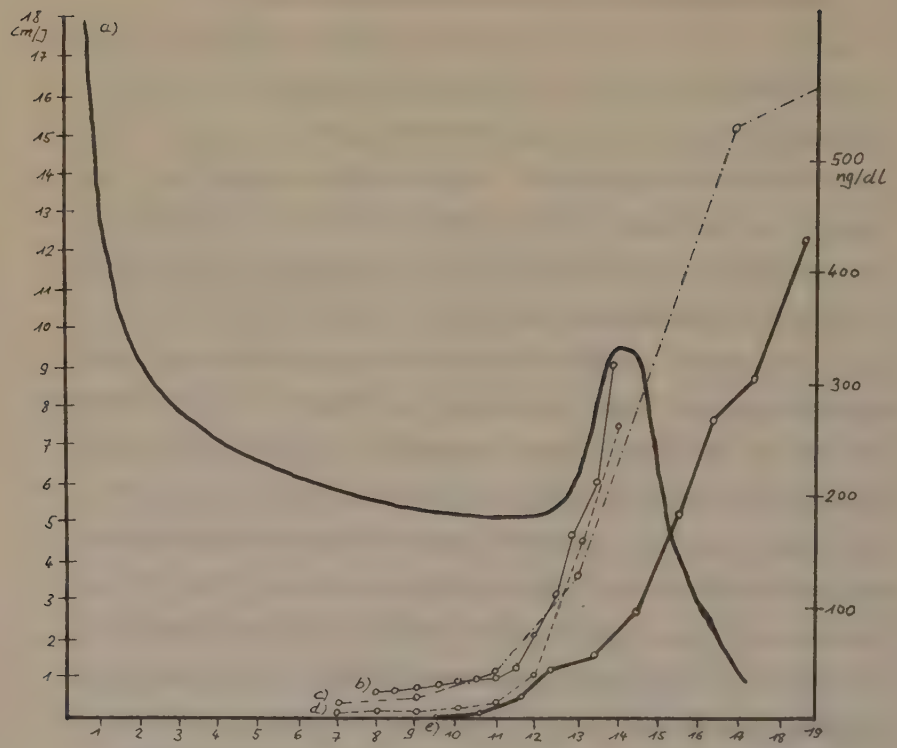


Abb. 5 :

a) Wachstumsgeschwindigkeit (50er Percentile) bei Knaben Longitudinalstudie von Tanner und Whitehouse, 1976

b) mittlerer Plasma-Testosteronspiegel ("mixed longitudinal data method") nach P.C. Sizonenko und Mitarbeiter, 1976 (bei 12 Knaben mit 8 Jahren und 12 Knaben mit 11 Jahren wurde zweimal jährlich der Plasma-Testosteronspiegel bestimmt - über einen Zeitraum von 3 Jahren)

c) Plasma-Testosteronspiegel bei Knaben - Mittelwerte (n = 192) nach einer Querschnittsuntersuchung von J.S.D. Winter und C.Faiman, 1972

d) Plasma-Testosteronspiegel bei Knaben - Mittelwerte (n = 104) nach einer Querschnittsuntersuchung von P.C. Sizonenko und L. Paunier, 1975

e) mittlerer Plasma-Testosteronspiegel (50er Percentile) bei Knaben (n = 214), nach einer Querschnittsuntersuchung von D. Knorr und Mitarbeitern, 1974

IV. Bestimmung des Testosterons im Plasma

Wie bereits weiter oben berichtet, bestehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten, um einen Maßstab für die Testosteronproduktion im menschlichen Körper zu erhalten: Einmal läßt sich die Ausscheidung des Hormons im Harn bestimmen, zum anderen dessen aktueller Plasmaspiegel. Das produzierte Testosteron wird jedoch nur zu einem äußerst geringen Teil unverändert ausgeschieden. Andererseits stammt das Harn-Testosteron zum Teil auch aus dem Lebermetabolismus und der Nebennierenrinde. Die Funktion der Testes (und damit der Anteil an peripher zurkulierendem, wirksamem Hormon) läßt sich daher durch Messung des Plasma-Testosterons viel genauer ermitteln. Allerdings verläßt man bei der Plasma-Testosteronbestimmung den ug-Bereich; hier lassen sich genaue Werte nur noch in ng ausdrücken. Damit steigen natürlich auch die Anforderungen an die zu verwendenden Methoden. Auch heute ist die Plasma-Testosteronbestimmung aber noch nicht völlig problemlos, zumal jede in Frage kommende Methode der Hauptanforderung nach klinischer Praktikabilität (sowohl Zeit- als auch Materialaufwand betreffend) genügen muß.

Im großen und ganzen lassen sich folgende Verfahren unterscheiden:

Fluorometrische Testosteronbestimmung
Gaschromatographische Testosteronbestimmung
Doppelisotopen-Derivat-Verdünnungsmethoden
Radioimmunologische Methoden

Hier verwendete Methode:

Bei der hier verwendeten Methode handelt es sich um eine radioimmunologische Bestimmung (deren Spezifität allerdings durch eine säulenchromatographische "Vorreinigung" - siehe unten - erhöht wird). Das wesentliche dabei ist die Wechselwirkung der zu messenden Substanz mit einem spezifischen Eiweißkörper. Als solche spezifischen Proteine können z.B. Antikörper, gewonnen durch Tierimmunisierung, verwendet werden.

Arbeitsweise bei der hier angewandten Testosteronbestimmung:

Reagentien: Tritium markiertes Testosteron
Äther pro narcosi
Laufmittel (Benzol : Äthanol = 95 : 5)
Sephadex LH 20
Serum von Testosteron-immunisierten Kaninchen
Adsorptionsmittel (Kohle-Dextran-Gemisch + Puffer)
Szintillatorflüssigkeit

Methodik:

Vorbereitung der Plasma-Proben:

Die Menge des einzusetzenden Plasmas richtet sich nach dem zu erwartenden Testosteronspiegel, d. h. also, daß der klinische Befund, bzw. bei gesunden Knaben die Entwicklungsstufe, dem Labor mitzuteilen ist. Folgende Plasmawerte können demnach erwartet werden:

Entwicklungsstadium (Crines + Pubes)	Plasma-Testosteronspiegel (ng/dl)	
	Mittel	(Bereich)
I	10	(0 - 30)
II	30	(5 - 155)
III	70	(12 - 195)
IV	196	(50 - 360)
V	295	(196 - 530)

Entwicklungsstadium V umfaßt hier Männer und Adoleszenten; der Bereich bei Männern allein liegt höher.

Bei einem zu erwartenden Testosteronwert von 50 ng/dl wird so beispielsweise 1 ml Plasma eingesetzt.

Säulenchromatographie:

Um die Testosteronfraktion des Serums von anderen Steroiden zu trennen, werden die Proben vor der eigentlichen radioimmunologischen Bestimmung einer Säulenchromatographie unterzogen. Dazu wird nach Abdampfen des Äthers der trockene Extrakt mit einem Laufmittel aufgenommen. Das Gelbett der Säule bildet hier Sephadex LH 20. Bei den hier verwendeten 14-cm-Säulen kann nach 5,5 ml die 3-ml-Testosteronfraktion aufgefangen werden. Die Säulenchromatographie ist insbesondere bei der Bestimmung der niedrigen präpuberalen Hormonspiegel erforderlich.

Radioimmunoassay:

Nach diesen Vorarbeiten kann nun die eigentliche radioimmunologische Bestimmung durchgeführt werden. Zunächst gewinnt man

wieder den trockenen Extrakt durch Abdampfen des Laufmittels. Danach wird dieser Extrakt in der Antiserumverdünnung gelöst. Zur größeren Sicherheit erfolgt nun eine Aufteilung der Proben zur Doppelbestimmung. Nun kann das Tritium-markierte Testosteron zugesetzt werden (15 000 cpm pro Röhrchen). Nach 2 - 3 Stunden Inkubation in Eiswasser wird zur Adsorption des nicht Antikörper-gebundenen Testosterons ein Kohle-Dextran-Gemisch zugesetzt und nach nochmaligem 10-minütigem Inkubieren in Eiswasser und 15-minütigem Schleudern in der Kühlzentrifuge der Überstand in die Szintillationsröhrchen dekantiert. Nach Zusetzen der Szintillationsflüssigkeit wird das Antikörper-gebundene H 3-Testosteron durch Messung der ß-Strahlung im Flüssigszintillationsspektrometer bestimmt.

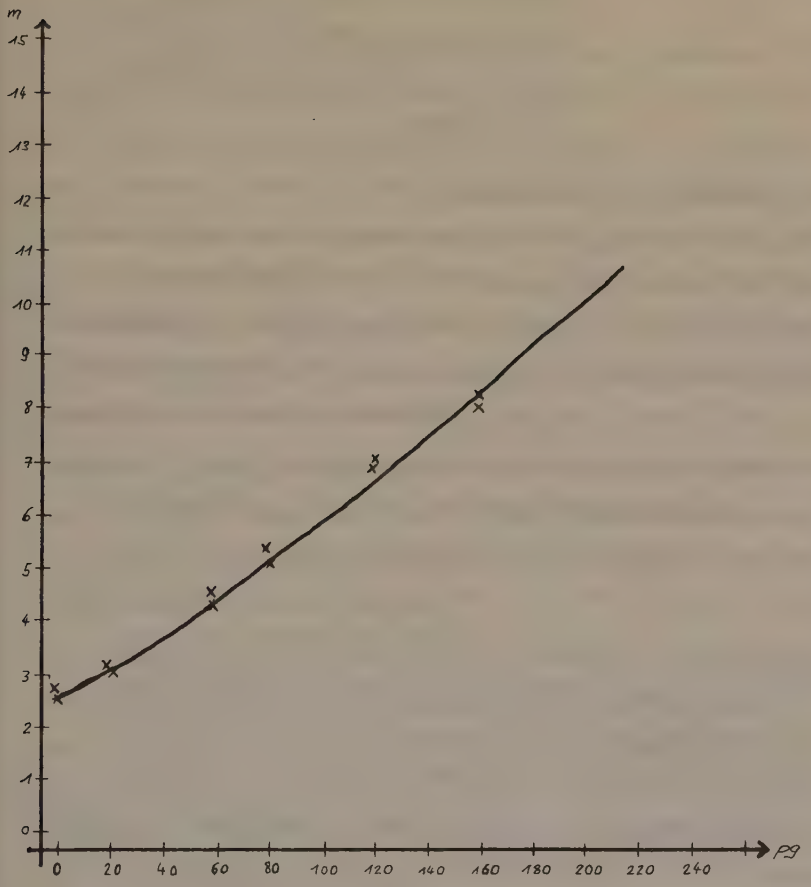


Abb.: 6 Beispiel einer Eichkurve, wie sie für die Ermittlung des Plasma-Testosterongehalts nach der hier verwendeten Methode zu erstellen ist.
m = Minuten Auszählzeit für 2 x 10^4 Impulse
pg = Picogramm (entsprechend der Eichreihe)

Eigene Untersuchungen: Abhängigkeit der pubertären Wachstumsgeschwindigkeit vom Plasma-Testosteronspiegel, dargestellt an 12 ausgewählten Fällen in Längsschnittuntersuchungen

Zum Aussagewert von Längsschnitten:
Der besondere Vorzug einer Längsschnittuntersuchung liegt darin, die Gesamtentwicklung eines Individuums über einen längeren Zeitraum aufzuzeigen. Bei den vielfach verwendeten Querschnitten gelangt eine Momentaufnahme der durchschnittlichen Entwicklung mehrerer Individuen zur Darstellung. Der große Nachteil der Querschnittsuntersuchung liegt daher darin, daß Entwicklungsunterschiede des einzelnen nivelliert werden und so nicht zum Ausdruck kommen können. Im Längsschnitt dagegen kommen sozusagen "natürliche" Werte zur Darstellung, d. h. also, die tatsächliche Entwicklung eines konkreten Falles. Außerdem ist in einer Längsschnittuntersuchung der Proband sozusagen gleichzeitig der Vergleichspatient. Der Nachteil der Längsschnittuntersuchung liegt in der Schwierigkeit, von einem bestimmten Individuum über einen längeren Zeitraum und mit einer gewissen Regelmäßigkeit die geforderten Werte zu erhalten.

Zur Methodik:
Auf Methode und Materialien zur hier durchgeführten Testosteronbestimmung wurde bereits im ersten Teil der Arbeit eingegangen.

Patienten:

a) Auswahlverfahren:

Da die Aufgabe der vorliegenden Arbeit darin besteht, die Abhängigkeit des pubertären Wachstumsschubes vom Plasma-Testosteronspiegel graphisch darzustellen, kamen bei der Auswahl aus dem Patientengut nur Fälle in Betracht, bei denen eine Mindestanzahl von Plasmaproben verfügbar waren, welche außerdem a) über einen längeren Zeitraum, b) zu einem bestimmten Zeitpunkt (ab Beginn der Pubertät) und c) in ungefähr regelmäßigen Abständen gewonnen worden sein mußten. Dasselbe galt auch für die Längenmessungen.

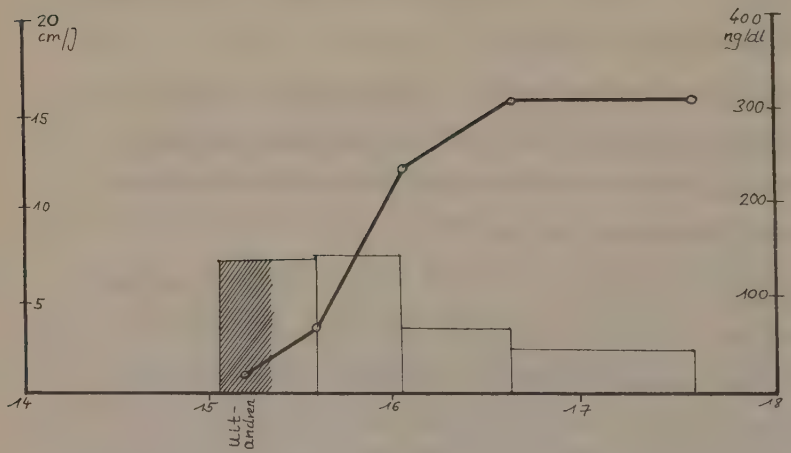
Als Mindestanzahl wurden jeweils 4 Bestimmungen sowohl bei den Längenmessungen, als auch bei den Testosteronspiegeln gefordert, welche sich mindestens über einen Zeitraum von zwei Jahren erstrecken mußten.

Diese Auswahlkriterien sind auch die Ursache dafür, daß es sich vorwiegend um Knaben handelt, bei denen die Pubertät mehr oder weniger verspätet einsetzte. Gerade bei solchen Kindern bestand auch von Seiten der Eltern ein ausreichendes Interesse, die Entwicklung regelmäßig kontrollieren und überwachen zu lassen.

b) Graphische Darstellung der Beziehung Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) und Plasma-Testosteron, sowie klinische Daten:

B., E. (verzögerte Pubertät)

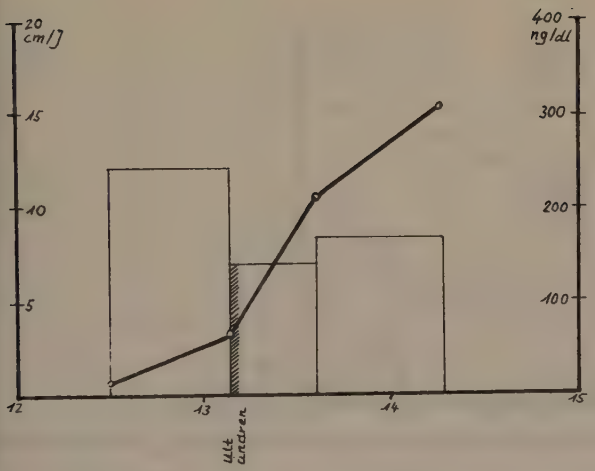
geb. 17.3.58



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
15,05	163			Ultandren
15,17		7,1	16,2	
15,57	166,7		64	
16,01	169,9	7,2	240	
16,60	172	3,5	310	
17,56	174	2,1	310	

C., H. (Spätpubertät)

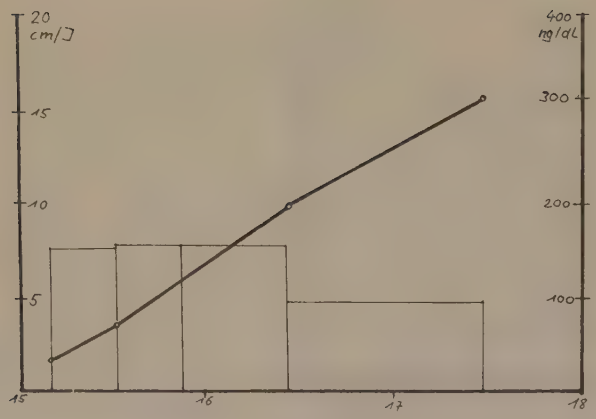
geb. 22.11.59



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo ng/dl	Medikat.
12,49	153		15	
		12,2		
13,14	160,5		62	Ultandren^{R}
		6,88		
13,59	163,6		213	
		8,42		
14,27	169,3		311	

G., L. (Spätpubertät, Kleinwuchs)

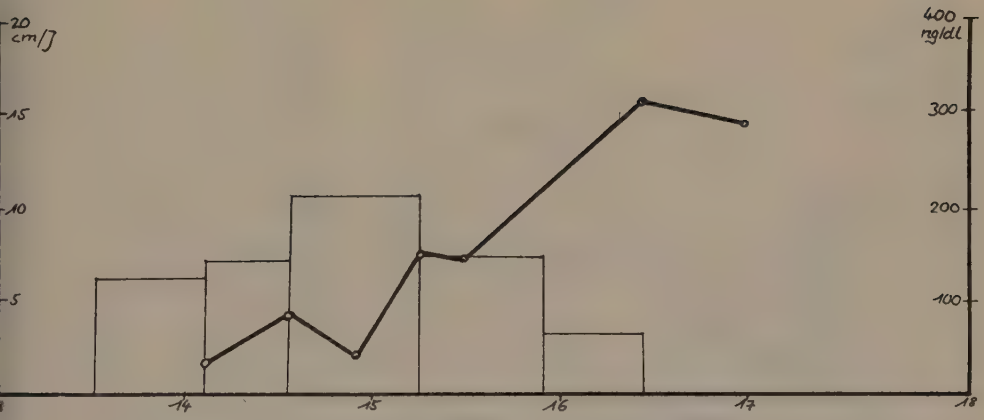
geb. 17.1.58



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/al
15,16	146		32
		7,7	
15,51	148,7		73
		7,8	
15,87	151,5		
		7,8	
16,45	156		199
		4,8	
17,48	161		311

H., E.

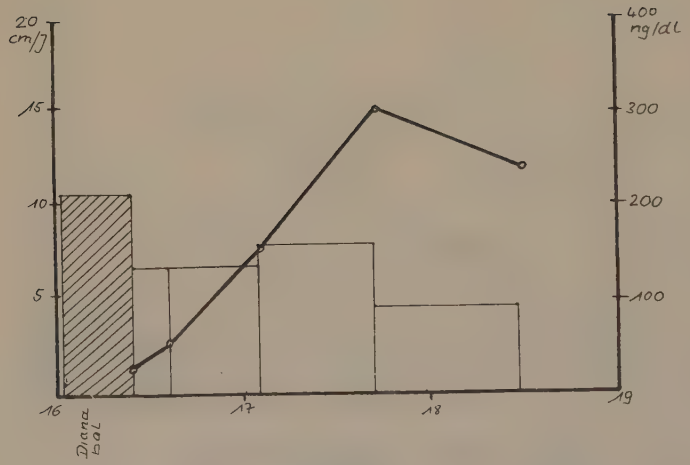
geb. 14.8.56



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl
13,51	153,8		
		6,1	
14,11	157,4		30
		7,1	
14,57	160,7		84
		10,7	
14,91	164,3		40
		10,7	
15,24	167,8		148
15,46		7,3	141
15,92	172,8		218
		3,2	
16,44	174,5		312
17,07			290

H., G. (Spätpubertät)

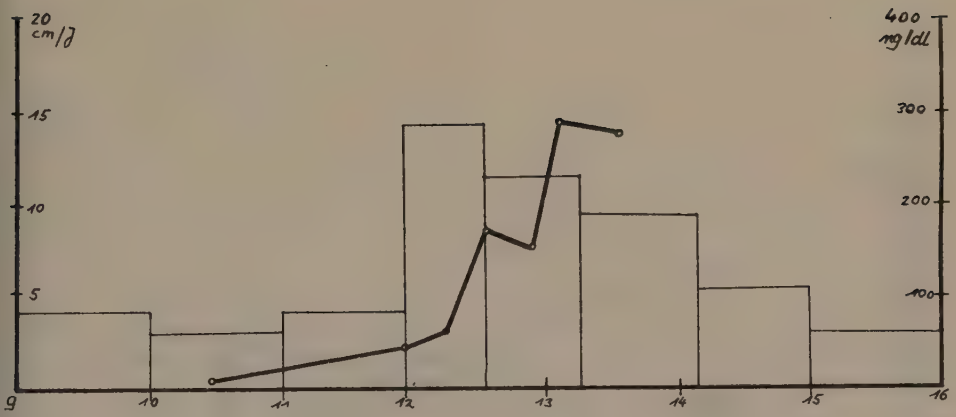
geb. 22.11.53



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
16,2	156			Dianabol^{R}
		10,7		
16,39	158		28	
16,6		6,7	51	
17,08	162,6		156	
		7,9		
17,7	167,5		302	
		4,6		
18,47	171		239	

K., P.

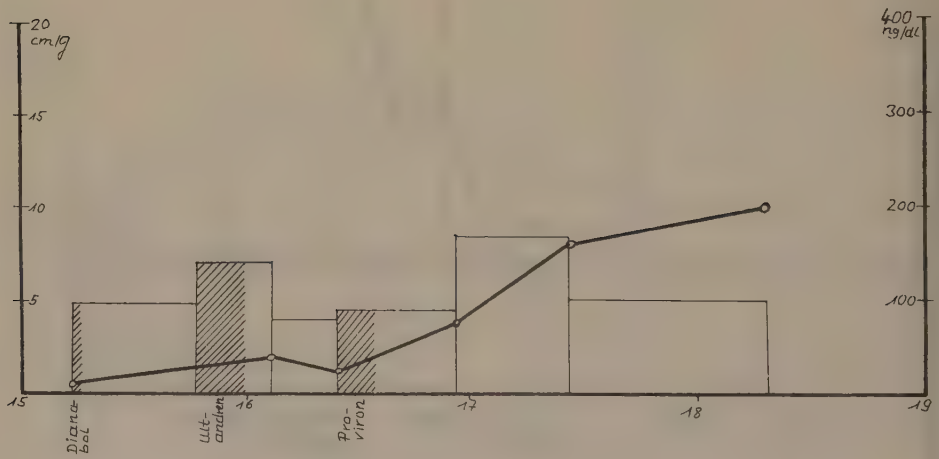
geb. 8.12.58



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl
9	145		
		4	
10	149		
		3	8
11	152		
		4	
11,93	156		44
12,26		14,1	59
12,63	165,8		170
12,90			153
		11,5	
13,10			285
13,36	174,2		
13,67		9,4	263
14,12	181,3	5,3	
15	187,3		
		3	
16	190,3		

K., S. (konstitutionelle Entwicklungsverzögerung)

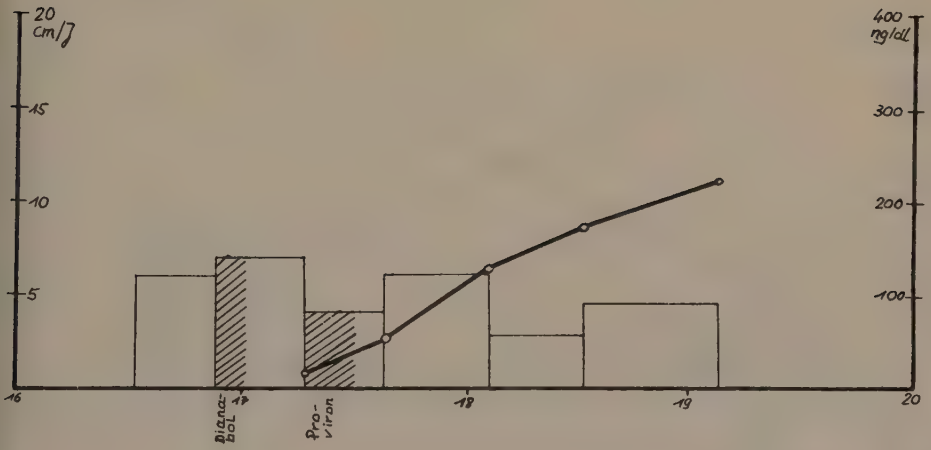
geb. 3.12.57



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat
15,22	168,4		9	Dianabo
15,78	171,6	4,8		Ultandr
16,12	174	7	39	
16,42	175,2	4	21	Proviro
16,95	177,5	4,4	76	
17,46	181,8	8,5	161	
18,3	186	5	198	

M., M.

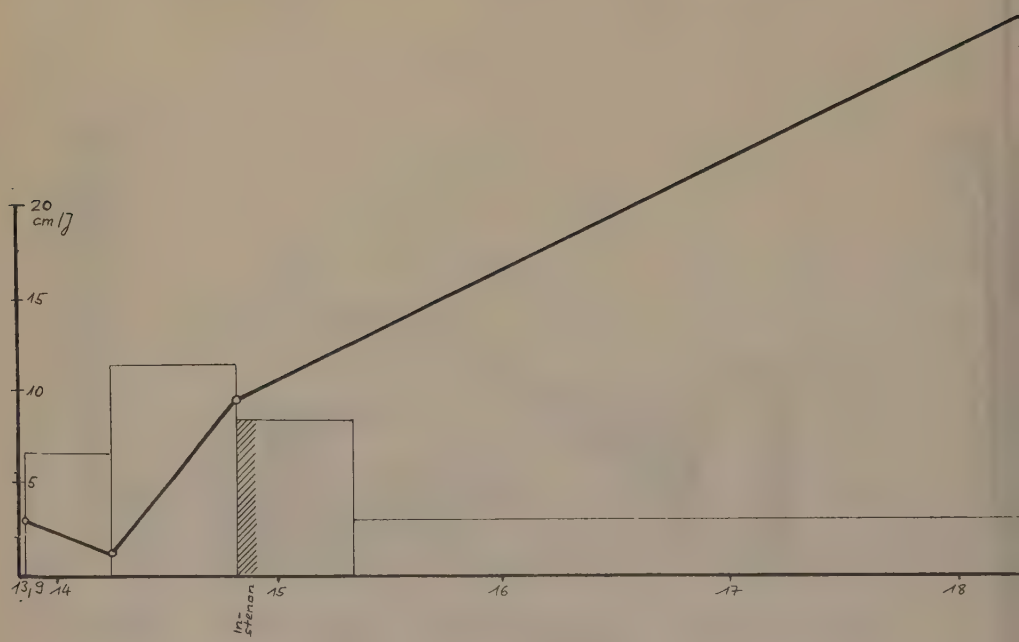
geb. 9.10.52



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
16,52	148,5			
		6		
16,88	150,7			Dianabol^{R}
		7,1		
17,02				
17,28	153,6		15	Proviron^{R}
		4,0		
17,50				
17,63	155		52	
		6,1		
18,09	157,8		127	
		2,8		
18,52	159		175	
		4,6		
19,13	161,8		225	

N., M.

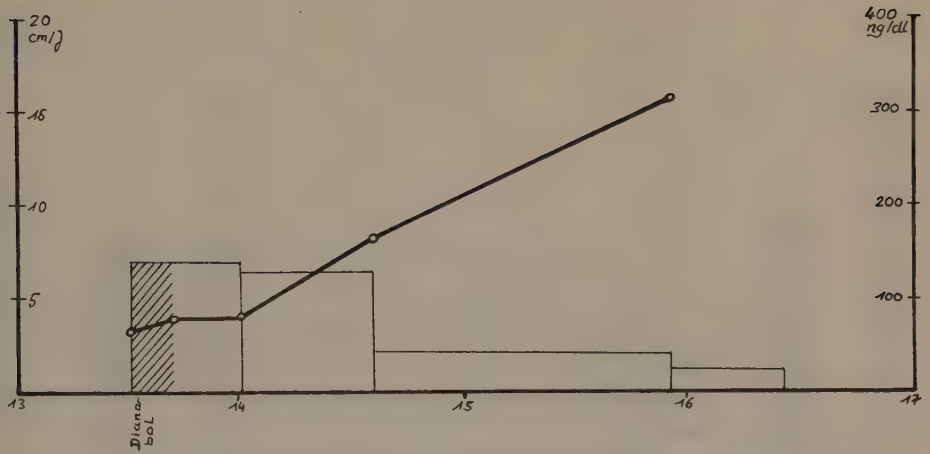
geb. 1.7.56



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
13,91	151		60	
		6,6		
14,25	153,3		21	
		11,4		
14,80	159,6		190	Instenon^{R}
		8,4		
15,34	164,1			
		3		
18,38	173		602	

R., C.

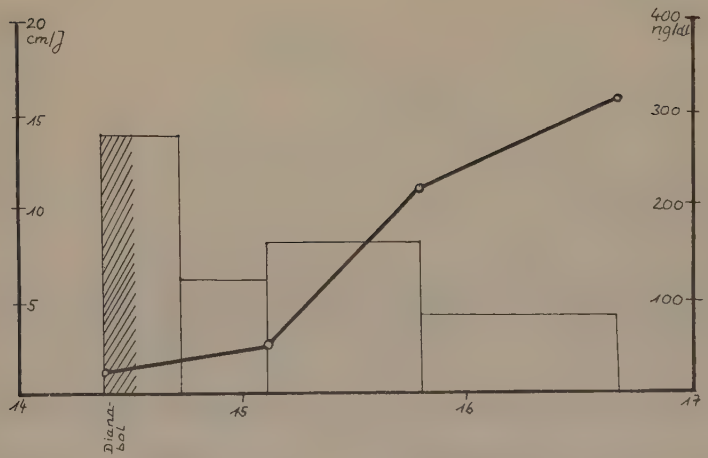
geb. 12.2.57



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
13,51	168,5		67	Dianabol^{R}
13,69		7,1	80	
14,02	172		81	
14,58	175,6	6,4	163	
15,82		2,1		
15,92	178,4		319	
16,40	179	1,2	457	

S., A. (Monorchie, Hodenplasie)

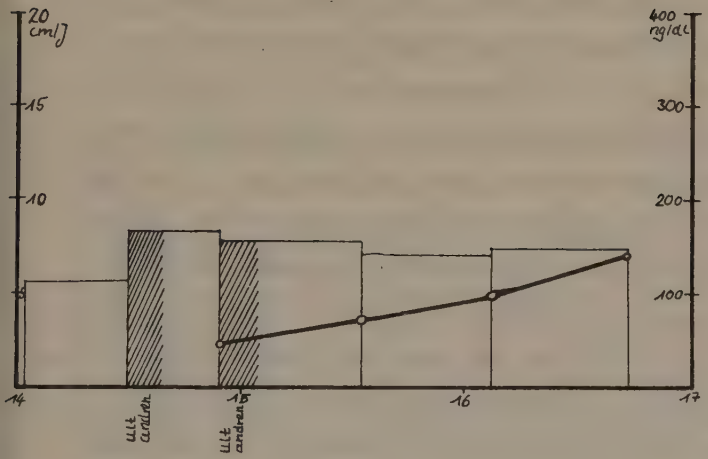
geb. 4.4.59



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo ng/dl	Medikat.
14,38	148,5	14	23	Dianabol®
14,73	153,4	6,2		
15,12	155,8	8,2	51	
15,80	161,4	4,2	222	
16,66	165		317	

S., M. (kostitutionelle Entwicklungsverzögerung)

geb. 1.5.59



Alter	Länge	Wachst.Geschw. cm/Jahr	Plasma-Testo. ng/dl	Medikat.
14,04	138,5			
		5,7		R
14,49	141,1			Ultandren
		8,4		R
14,89	144,5		43	Ultandren
		7,9		
15,53	149,5		69	
		7		
16,10	153,5		93	
		7,4	140	
16,71	158			

Die Arbeit stellt eine retrospektive Auswertung klinisch angefallener Daten dar, welcher vorwiegend die Untersuchungswerte wachstumsgestörter Knaben (vor allem konstiutionelle Entwicklungsverzögerung) zugrunde liegen. Einer tabellarischen Übersicht der klinischen Daten wurde eine direkte Gegenüberstellung der einzelnen Werte und der zugehörigen Graphik vorgezogen. Dies schien schon aus dem Grund angebracht, weil die Testosteron- und Längenmessungen zwar gleichzeitig durchgeführt wurden, die Zeiträume zwischen den einzelnen, aus klinischer Indikation erfolgten Bestimmungen aber praktisch bei keinem der Fälle identisch waren. Nur vereinzelt konnte die Testosteronabnahme gezielt erfolgen. Außerdem wird auf diese Weise ein unmittelbarer Vergleich von graphischer Darstellung und klinischen Daten möglich. Die Testosteronbereiche allerdings, in denen sich der Pubertätswachstumsschub vollzog, sollen einander zusätzlich gegenübergestellt werden, da diese Werte im Mittelpunkt der Betrachtung stehen.

Wie bereits zuvor erwähnt, handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Knaben mit verspätet einsetzender Pubertät. Bei fünf der Fälle liegen demnach die Messungen jenseits des 15. Lebensjahres und lediglich bei zwei Fällen (C., H. und K., P.) sind Werte vor dem 13. Lebensjahr verfügbar. Bei vier Knaben und damit bei einem Drittel der Fälle, liegt der Zeitpunkt der ersten Längenmessung im Zeitraum der graphisch dargestellten Periode der höchsten Wachstumsgeschwindigkeit.

Verlauf der Kurven:

a) Steigungsgrad:

Betrachtet man den Kurvenverlauf der Wachstumsgeschwindigkeit und des Plasma-Testosteronspiegels, so läßt sich feststellen, daß bei flachem Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeitskurve auch der Plasma-Testosteronspiegel relativ langsam ansteigt (G., L.; K., S.; M., M.; S., M.) bzw. bei größerer Steilheit der Wachstumsgeschwindigkeitskurve auch der Plasma-Testosteronspiegel rascher höhere Werte erreicht (K., P.)

b) Zahlenmäßige Betrachtung des Kurvenverlaufs:

Nimmt man als untere Grenze der maturen Werte 280 ng/dl und als infantilen Durchschnittswert 10 ng/dl, so wird diese Differenz bei C., H. und K., P. in etwas mehr als einem Jahr durchschritten, während G., L. dazu beispielsweise über zwei Jahre braucht und K., S.; M., M.; sowie S., M. (konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, bzw. verspätete Pubertät) diesen Grenzwert nach ca. drei Jahren und im Rahmen dieser Untersuchung überhaupt nicht erreichen.

Korrelation von Testosteron- und Wachstumskurven:

Die Betrachtung richtet sich einmal auf die Plasma-Testosteronwerte, bei welchen der Wachstumsschub einsetzt und zum anderen auf den Kurvenabschnitt, in dem der Schub endet. Der Pubertätswachstumsschub vollzieht sich demnach

bei	B., E.	in einem Bereich von	64 - 240 ng/dl
	C., H.		62 - 213 ng/dl
	G., L.		32 - 199 ng/dl
	H., G.		51 - 156 ng/dl
	H., E.		84 - 148 ng/dl
	K., S.		76 - 161 ng/dl
	K., P.		44 - 170 ng/dl
	M., M.		52 - 127 ng/dl
	N., M.		21 - 190 ng/dl
	R., C.		81 - 163 ng/dl
	S., M.		93 - 140 ng/dl
	S., A.		51 - 222 ng/dl

Bei C., H. und bei H., G. erleidet die Wachstumsgeschwindigkeitskurve während des hier angegebenen Testosteronbereichs zwar einen Einbruch; dies muß aber im Zusammenhang mit der erfolgten Androgenbehandlung gesehen werden - siehe dazu weiter unten.

Um nun die in der Problemstellung aufgeworfene Frage nach dem Plasma-Testosteronbereich, in welchem sich der Wachstumsschub vollzieht, allgemein beantworten zu können, empfiehlt es sich, unter den erstellten Graphiken nochmals zu selektieren und diejenigen für eine Mittelwertsberechnung heranzuziehen, bei denen der Pubertätswachstumsschub sowohl mit den Längenmessungen, als auch mit den Plasmaproben klar erfaßt werden konnte.

Demnach fanden die Werte folgender Knaben Verwendung: B., E.; H., E.; K., S.; K., P.; M., M.; N., M. und S., A. Hieraus ergab sich, daß sich der Pubertätswachstumsschub im Durchschnitt in einem Testosteronbereich von 56 - 180 ng/dl vollzieht.

Errechnet man nun noch für die gleichen Fälle die Durchschnittsgeschwindigkeit des pubertären Wachstumsschubes, so ergibt sich ein Wert von 9.45 cm/Jahr, wobei die mit dem oben ermittelten Testosteronbereich korrelierende Periode als "natürlicher" Pubertätswachstumsschub angesehen wurde (und nicht die durch Androgenbehandlung kurzfristig erreichten Spitzenwerte).

Diskussion

Die Ausgangswerte der Arbeit ergeben sich einerseits aus den kontinuierlichen Längenmessungen der Knaben und andererseits aus der fortlaufenden Bestimmung des Plasma-Testosteronspiegels. Während die Körpergröße sich leicht ermitteln läßt, ist man bei der Feststellung des Testosterongehalts im Plasma auf sehr empfindliche und aufwendige Verfahren angewiesen.

Tages- und jahreszeitliche Testosteronspiegelschwankungen, wie sie von Reinberg und Mitarbeitern (40) ermittelt wurden, dürften in dem hier berücksichtigten Zeitraum des reifungsbedingten Hormonspiegelanstiegs die Ergebnisse kaum verfälschen; vielmehr richtet sich das Augenmerk auf die Zeiträume therapeutischer Beeinflussung, da es sich hier um eine Androgenzufuhr handelt. Bei der Betrachtung der einzelnen Wachstumsgeschwindigkeitskurven fällt auf, daß bei Androgen-behandelten Knaben der Kurvenabschnitt des pubertären Wachstumsschubes in den meisten Fällen nicht gleichzeitig auch die Periode der höchsten Wachstumsgeschwindigkeit darstellt. Durch diese Behandlung wird vielmehr ein "künstlicher" Schub erreicht, neben dem dann der später einsetzende "natürliche" Schub wenig ausgeprägt erscheint. Dies wird besonders augenfällig im Vergleich mit unbehandelten Knaben (H., E. und K., P.) bzw. mit einem solchen Fall, wo die Androgenbehandlung erst im Abklingen des "natürlichen" Schubes einsetzte (N., M.). Die oben errechnete Durchschnittsgeschwindigkeit von 9.45 cm/Jahr während der Spitze des Pubertätswachstumsschubes reicht zwar nahe an den von Tanner (Abb. 2) er-

mittelten Durchschnitt von 9.3 cm/Jahr heran, für die vorliegende Arbeit ist dabei aber zu berücksichtigen, daß sich der hier errechnete Wert aus sieben Einzelwerten von Knaben ergibt, von denen es bei vier vor dem "natürlichen" Wachstumsschub bereits zu einer durch Androgenbehandlung induzierten Wachstumsgeschwindigkeitserhöhung gekommen war. Bildet man daher aus den Werten nur dieser vier Knaben einen Durchschnitt, so liegt diese Zahl mit 7.5 cm/Jahr doch wesentlich unter dem von Tanner berichteten durchschnittlichen Höchstwert für den Pubertätswachstumsschub. Dies würde bedeuten, daß es nach einer Androgenbehandlung nicht mehr zum typischen Pubertätswachstumsschub kommt.

Das Hauptinteresse gilt jedoch dem Plasma-Testosteronbereich, in dem sich der pubertäre Wachstumsschub vollzieht. Hier wurde aus sieben geeigneten Fällen (wo sich der Wachstumsschub am deutlichsten darstellen ließ) ein Durchschnittsbereich von 56 - 180 ng/dl errechnet. Zum Vergleich muß hier auch die im ersten Teil der Arbeit ("Normale Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Plasma-Testosteronspiegel") erstellte Abbildung Nr. 5 herangezogen und diskutiert werden. Bei der Gegenüberstellung der graphischen Darstellungen ist dabei zu berücksichtigen, daß die Abbildungen im zweiten Teil den individuellen Wachstums- und Testosteronspiegelverlauf eines Knaben zeigen, während es sich bei den Kurven in der Abbildung Nr. 5 um Mittelwerte handelt. Außerdem sei nochmals erwähnt, daß es bei den eigenen untersuchten Fällen vorwiegend um Knaben mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung geht. Läßt man jedoch die dadurch

bedingten Verschiebungen auf der Zeitachse (unterschiedliches Eintrittsalter in die Pubertät) unberücksichtigt, so zeigt sich bei den eigenen individuellen Werten und den Mittelwerten in Abbildung Nr. 5 folgende Gemeinsamkeit: Der ermittelte Plasmawert von 56 ng/dl für den Beginn des Pubertätswachstumsschubes markiert auch in der diskutierten Abbildung Nr. 5 den Beginn für den steilen Anstieg der Testosteronkurven. Der Pubertätswachstumsschub fällt damit in einen Testosteronbereich, dessen Untergrenze knapp über den Plasmawerten von 40 ng/dl bei erwachsenen Frauen liegt. Während jedoch bis zum Erreichen dieser Untergrenze die Testosteronkurve ziemlich flach verläuft, erfolgt nun ein rapider Anstieg des Plasmaspiegels innerhalb weniger Monate. Gleichzeitig erreicht aber die Wachstumsgeschwindigkeit ihren "natürlichen" Höchstwert. Damit wird schließlich die Korrelation zwischen erhöhter Testosteronproduktion und gesteigerter Längenzuwachsrate deutlich. (An dieser Stelle muß nochmals auf Abbildung Nr. 5 hingewiesen werden, wo bei einer Kombination der Wachstumskurve von Tanner und der Testosteronkurve von Knorr die Spitze des Pubertätswachstumsschubes ebenfalls in den Testosteronbereich von 56 - 180 ng/dl fällt.) Die Obergrenze mit durchschnittlich 180 ng/dl markiert schließlich die Beendigung des Wachstumsschubes. Der Testosteronspiegel steigt nun - obwohl noch weit von maturen Werten entfernt - langsamer an. Das Ende des Pubertätswachstumsschubes steht somit auch im Einklang mit einer Abflachung der Testosteronkurve.

Bei der Auswertung der Graphiken wurde bereits auf den fla-

chen Kurvenverlauf der Wachstumsgeschwindigkeit bei einer ebenfalls flachen Plasma-Testosteronkurve hingewiesen. Dies konnte bei 4 Fällen besonders deutlich dargestellt werden. Auffälligerweise wurde bei drei dieser Knaben Spätpubertät, bzw. konstitutionelle Entwicklungsverzögerung diagnostiziert und auch beim vierten Knaben lassen die klinischen Daten auf eine verzögerte Pubertät schließen. Dies läßt die Vermutung zu, daß bei Knaben mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung die pubertäre Entwicklung nicht nur verspätet einsetzt, sondern die entsprechenden Werte auch langsamer erreicht werden.

Zusammenfassung:

In einer retrospektiven Studie wurde in Längsschnittuntersuchungen die Abhängigkeit des pubertären Wachstumsschubes vom Plasma-Testosteronspiegel bei Knaben graphisch dargestellt. Für die Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit wurden Längenmessungen mit nach Möglichkeit halbjährigen Abständen verwendet. Dabei sollte die Entwicklung der einzelnen Knaben über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren verfolgt werden. Im einzelnen konnten bei der Auswertung folgende Feststellungen getroffen werden:

1) Der Pubertätswachstumsschub vollzieht sich durchschnittlich in einem Plasma-Testosteronbereich von 56 - 180 ng/dl.

2) Durch eine Androgenbehandlung wird ein "künstlicher" Wachstumsschub imitiert, neben dem ein nachfolgender "natürlicher" Schub nicht mehr typisch erscheint.

3) Nach Überschreitung der Spitze des Wachstumsschubes ("peak") verläuft der weitere Anstieg der Testosteronkurve deutlich flacher.

4) Bei Knaben mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung setzt die pubertäre Entwicklung nicht nur später ein, sondern die maturen Testosteronwerte und die Endgröße werden offensichtlich auch langsamer erreicht.

Literaturverzeichnis

(1) Tanner, J.M.: "Die Endokrinologie der Pubertät" in: Wachstum und Reifung des Menschen, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

(2) Blunck, W.: "Endokrinologie der Pubertät" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(3) Prader, A.: "Pubertät" in: Klinik der inneren Sekretion, Labhart, A. (ed.), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

(4) Blunck, W.: "Körperliche Entwicklung und Verlauf der Pubertät" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(5) Tanner, J.M.: "Growth and Development at Adolescent" in: Kracht, J., Endokrinologie der Entwicklung und Reifung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970

(6) Hordijk, W.: "Growth and Development during pubescence and adolescence" (Diss. ext 2/9447) Universität Utrecht 1961

(7) Tanner, J.M.; R.H. Whitehouse and M. Takaishi: "Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity": British children 1965, Part I, Arch. Dis. childh. 41 (1966) 454; Part II Arch. Dis. childh. 41 (1966) 613

(8) Marshall, W.A. and J.M. Tanner: "Variations in pattern of pubertal changes in girls", Arch. Dis. childh. 44 (1969) 291

(9) Marshall, W.A. and J.M. Tanner: "Variations in pattern of pubertal changes in boys", Arch. Dis. child. 45 (1970) 13

(10) D. Gupta, A. Attanasio, and Susanne Raaf: "Plasma Estrogen and Androgen Concentrations in Children During Adolescence" in Journal of Clinical Endocrinology, Metabolism 40: 636, 1975

(11) Blunk, W.: "Längenwachstum und Wachstumsgeschwindigkeit in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(12) Budlinger, H.; Prader, A.; Morscher, E.; Fendel, H.;: "Rundtischgespräch über das Knochenalter in: Der Radiologe, 11, 296-9, August 71

(13) Blunck, W.: "Skelettentwicklung" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(14) Blunck, W.: "Wachstumsphysiologie" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(15) Bierich, J.R., B. Brodt, D. Gupta u. D. Schönberg: "Über die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung" in: Mschr. Kinderheilk., 12o. Bd., Heft 9, 1972

(16) Prader, A.: Verl. dtsch. Ges. inn. Med. 76, 319 (1970)

(17) Blunck, W.: "Die konstituionelle Entwicklungsverzögerung" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(18) Seckel, H.P.G.: "Irregularities of bone maturation in congenitally malformed children" in Ann. paediatr. (Basel) 181, 147-60, Sept. 1953

(19) Kaplan, Jeffrey G., M.D.; Thomas Moshang, Jr., M.D.; Richard Bernstein, M.D.; John S. Parks, M.D.; Alfred M. Bogiovanni, M.D.: Constitutional delay of growth and development: Effects of treatment with androgens in: The Journal of Pediatrics, Vol. 82, No. I (January 1973)

(20) Marit-Henneberg, Carlos, M.D.; Anja K. Niirianen, M.D.; Raphael Rappaport: Oxandrolone treatment of constituional short stature in boys during adolescence: Effect on linear growth, bone age, pubic hair and testicular development, in: The Journal of Pediatrics, Vol. 86, May 1975

(21) Rosenfield, Robert L.: "Managing delayed Puberty" in: Postgraduate Medicine, May 1972

(22) Blunck, W.: "Endokrinologie der Pubertät" in: Pädiatrische Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977

(23) Root, Allen W., M.D.: Endocrinology of puberty, I. Normal sexual maturation in: The Journal of Pediatrics, July 1973, Volume 83, Number 1

(24) Bierich, J.R.: "Pubertas praecox und Pubertas tarda" in: Kracht, J., Endokrinologie der Entwicklung und Reifung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970

(25) Swerdloff, Ronald S., M.D.; Odell, William D., M.D.Ph.D.: "Hormonal mechanisms in the onset of puberty" in: Postgraduate Medical Journal (April 1975) 51, 200-8

(26) Knorr, D.,: "Role of Growth Hormone and Androgens in Pubertal Growth Spurt" in: Excerpta Medica International Congress Series No. 402 Endocrinology Proceedings of the V. International Congress of Endocrinology, Hamburg, July, 18-24, 1976 Volume 1

(27) Wieland, Ralph., M.D.; Jeffrey C. Chen, M.D.; Elinor M. Zorn, M.S.; Marvin C. Hallberg, B.S.: "Correlation of growth, pubertal staging, growth hormone, gonadotropins and testosterone levels during the pubertal growth spurt in males" in: The Journal of Pediatric, December 1971, Volume 79, Number 6, 999-1002

(28) Zachmann, Milo and Andrea Prader: "Anabolic and Androgenic Effekt of Testosterone in Sexually Immature Boys and Its Dependence on Growth Hormone" in: Journal of Clin. Endocrin., January 1970, Volume 30, 85-95

(29) Prader, A.: "Einfluß der Hormone auf Wachstum- und Knochenentwicklung" in: Labhart, A. (ed.), Klinik der inneren Sekretion, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971

(30) Knorr, D.: "Über die Ausscheidung von freiem und glucuronsäuregebundenem Testosteron im Kindes- und Reifungsalter" in: Acta Endocrinologica 54: 215-226, 1967

(31) Gupta, D. and Hilary, Butler: "Excretion of Testosterone and Epitestosterone Glucuronides in Pre-School, Pre-Adolescent and Adolescent Children" in: Steroids 14:3 343-361, Sept. 69

(32) Sizonenko, P.C., Paunier, L. and Carminac D.: "Hormonal Changes during Puberty, IV. Longitudinal Study of Adrenal Androgen Secretions" in: Hormone Res. 7, 288-302, 1976

(33) Sizonenko, P.C., and L. Paunier: "Hormonal Changes in Puberty III. Correlation of Plasma Dehydroepiandrosterone, Testosterone, FSH and LH with Stages of Puberty and Bone Ages in Normal Boys and Girls and in Patients with Addison's Disease or Hypogonadism or with Premature or Late Adrenarche" in: J.Clin. Endocrinol. Metab. 41:894 (1975)

(34) Winter, J.S. und Faiman, C.: "Pituary-Gonadal Relations in male Children and Adolescents" in: Pediat. Res. 6:126-135, 1972

(35) August, G.P.; M.M. Grumbach, and S. Kaplan: "Hormonal Changes in Puberty: III. Correlation of Plasma testosterone, LH, FSH, testicular size, and bone age with male pubertal development" in: J. Clin. Endocrinol. Metabol. 34: 319 (1972)

(36) Frasier, S.D.; F. Gafford, and R. Horton: "Plasma androgens in childhood und adolescence" in: J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1404 (1969)

(37) Knorr, D.; F. Bidlingmeier, O. Butenandt, H. Fendel, and R. Ehrt-Wehle: "Plasma Testosterone in male puberty, I. Physiology of Plasma Testosterone" in: Acta Endodrinologica 75: 181-194 (1974)

(38) Wieland, R.G., J.C. Chen, E. M. Zorn, and M.C. Hallberg: "Correlation of growth, pubertal staging, growth hormone, gonadotropins, and testosterone levels during the pubertal growth spurt in males" in: J. Pediatr. 79: 999 (1971)

(39) Tanner, J.M. and R.H. Withehouse: "Clinical longitudinal standard for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty" in: Archives of Disease in Childhood 51: 170 (1976)

(40) Reinberg, Alain, Michel Lagoguay, Jean-Marie Chauffournier, Cesselin: Circanual and Circadian Rhythms in Plasma Testosterone in five healthy young Parisian males: Acta Endocrinol. (KBH) 80, Dec. 1975, 732-43

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. K. Betke für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. D. Knorr für die Uberlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung und Mithilfe bei dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 25. September 1947 wurde ich als erstes Kind des Landwirtsehepaares Franz und Thekla Hengge in Wertach im Oberallgäu geboren.

1953 trat ich in die Volksschule meines Geburtsortes ein.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Staatliche Realschule in Immenstadt.

Von 1965 bis 1968 absolvierte ich eine Lehre als Industriekaufmann.

In den Jahren 1968 bis 1970 leistete ich meinen Wehrdienst beim Bundesgrenzschutz ab. Während dieser Zeit bereitete ich mich auf die Begabtenprüfung vor und legte diese am 13. Oktober 1970 im Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus ab.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Zahnmedizin, das ich im Juli 1977 mit dem Staatsexamen abschloß.

Seitdem bin ich als Assistenzzahnarzt in freier Praxis tätig.